

Über die Ausscheidung von Milchsäure
im Harn künstlich ernährter Säuglinge
während des ersten Trimenons
und bei einem
Säugling mit dem Lowe-Syndrom

KARL-OTTO LIEBMANN

1964



Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. A. W i s k o t t

ÜBER DIE AUSSCHIEDUNG VON MILCHSÄURE
IM HARN KÜNSTLICH ERNÄHRTER SÄUGLINGE
WÄHREND DES ERSTEN TRIMENONS
UND BEI EINEM SÄUGLING MIT DEM LOWE - SYNDROM

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der
gesamten Medizin
verfasst
und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der

Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Karl-Otto LIEBMANN
aus Heidelberg

München 1964

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Professor Dr. W. Droese

Mitberichterstatter: Professor Dr. A. Wiskott

Dekan: Professor Dr. R. Bachmann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.5.1964

DANKBAR MEINER MUTTER GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548301_0045

INHALT

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. LITERATURÜBERSICHT	3
III. GEGENSTAND UND METHODE DER UNTERSUCHUNG	6
1. Bestimmung der Gesamt-Milchsäure nach Barker und Summerson	7
2. Enzymatische Bestimmung der rechtsdrehenden L-Milchsäure im Urin und in der Milch	7
3. Berechnung der Ergebnisse	12
4. Genauigkeit der Methode	13
5. Berechnung der Signifikanz	14
IV. ERGEBNISSE	16
1. Ausscheidung der L-Milchsäure im Urin bei Ernährung mit Halb- und Zweidrittel-Milch	
2. Ausscheidung der L-Milchsäure bei 1/2- und 2/3-Milch nach Zusatz von Öl oder Butter mit und ohne Zitronensäure	
3. Säuregehalt der Nahrung und Ausscheidung der L- und Gesamt-Milchsäure bei Ernährung mit Milchsäure-Milch	
V. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	21
VI. L-Milchsäure-Ausscheidung bei einem Kind mit einem Lowe-Syndrom	27
VII. ZUSAMMENFASSUNG	30
VIII. ANHANG - Literaturverzeichnis	32
Abbildungen	

EINLEITUNG

Mit Kuhmilchmischungen ernährte Säuglinge erkrankten nach wie vor häufiger als an der Brust gestillte (KELLER-WISKOTT (36 a)). Frühe selbst vorübergehende Gedeihstörungen sollen auch die spätere Entwicklung des Heranwachsenden beeinträchtigen (LUKA (42)). Eine der Wirkung der Frauenmilch weitgehend entsprechende Nahrung aufzufinden bleibt daher, besonders angesichts der nachlassenden Stillhäufigkeit, Aufgabe der wissenschaftlichen Kinderheilkunde.

Diese Aufgabe verlangt die Erforschung des kindlichen Stoffumsatzes, wie sie seit Beginn dieses Jahrhunderts ständig vorangetrieben wurde. Der Stoffwechsel des gesunden, unter festgelegten Bedingungen künstlich ernährten Säuglings im ersten Lebensvierteljahr ist seit mehreren Jahren Gegenstand ausgedehnter Untersuchungen, die von DROESE und STOLLEY an der Münchner Universitätskinderklinik durchgeführt werden. Die Ergebnisse belegen und fördern die Einsicht, daß insbesondere das Säure- und Basengleichgewicht und der Elektrolythaushalt des Säuglings durch die Art der Ernährung beansprucht werden und empfindlicher als beim Erwachsenen auf Störungen antworten (17).

Eine bis heute von pädiatrischer Seite empfohlene Weise der künstlichen Ernährung besteht darin, der Milch eine organische Säure wie Milch- oder Zitronensäure zuzusetzen (21, 23). Seit überhaupt - im Anschluß an die Buttermilch-Heilnahrung der holländischen Volksmedizin - saure Milchmischungen auch zur Aufzucht des gesunden Säuglings verwendet wurden (TEXEIRA DE MATTOS (48), McKimMARIOTT (45)) ist die Diskussion um deren Wert nie ganz verstummt. MARIOTT berichtet über ausgezeichnete klinische Erfahrungen, ebenso BEUMER, der die Milchsäurevollmilch als "sicherste künstliche, auch für das früheste Lebensalter geeignete Ernährungsmethode" empfahl (4).

Neuere Autoren berichten über ähnliche Erfolge (32, 50, 59). Als Grund für die günstige Wirkung wird angenommen, die Verminderung der großen Pufferkapazität der Kuhmilch überbrücke das Salzsäuredefizit des Säuglings, die zugesetzte Säure lasse das Kuhmilcheiweiß feiner gerinnen und mache es für die Verdauungsfermente leichter angreifbar, schließlich hemme sie das Wachstum pathogener Bakterien.

Kritische Einwände gegen diese Annahme erhoben bereits in den zwanziger Jahren SCHIFF in Deutschland (56, 57), später BRENNEMANN in den Vereinigten Staaten (7). Die aus neuerer Zeit stammenden Arbeiten von DROESE und STOLLEY (seit 1958 (60)) sowie KARELITZ und GOLDMAN (seit 1959 (34)) brachten darüberhinaus schwerwiegende Bedenken besonders gegen die Milchsäuremilchen zur Geltung.

Von Interesse war in diesem Zusammenhang die Frage, wieweit der junge Säugling überhaupt Laktat ausscheidet und ob dieser Anteil auf die Zusammensetzung der Nahrung bezogen werden kann. Um hierüber einen gewissen Anhalt zu gewinnen, untersuchte ich im Rahmen der Forschungen von DROESE und STOLLEY den Milchsäureanteil im Harn des künstlich ernährten Säuglings.

LITERATURÜBERSICHT

Umsatz und Wirkung der Milchsäure im höheren Organismus sind hauptsächlich von Biochemikern und Physiologen untersucht worden. Wir berichten im folgenden über einige dieser Arbeiten, die Rückschlüsse auf unser Thema zulassen. Die pädiatrischen Untersuchungen zitieren wir vorwiegend erst in der Diskussion.

Milchsäure erscheint als Zwischenstufe im anaeroben Abbau der Kohlenhydrate (Embden-Meyerhof - Schema). Bei unzureichender Leistung der Atmungskette oder Mangel an Sauerstoff springt die Brenztraubensäure als Wasserstoffakzeptor ein und wird katalytisch reduziert zu Milchsäure (KARLSON (35a)). Schon im venösen und arteriellen Blut der Nabelschnur und im Fruchtwasser finden sich auffallend hohe Laktat-Konzentrationen (RÄIHÄ (52a)). Auch für den Säugling spielt dieser Stoffwechselfartner offenbar eine besondere Rolle:

GYÖRGY (27) untersuchte den Blut-Laktatspiegel von 164 Kindern im ersten Lebensvierteljahr. Er fand durchschnittlich 18,7 mg %; dieser Wert lag ein Drittel über dem für ältere Säuglinge (13,8 mg %) und sogar vier Fünftel über dem für Erwachsene (10,2 mg %). GYÖRGY folgerte im Sinne Otto Warburgs, der wachsende Organismus sei im Gegensatz zum reifen vermehrt auf glykolytischen Energiegewinn angewiesen; dabei halte die Resynthese zu Glykogen mit dem Anfall von Laktat nicht mehr Schritt. Auch die Aktivität der Milchsäure-Dehydrogenase im Serum eines Säuglings ist gegenüber dem älteren Kind erhöht (36b).

Wie verhält sich nun die Milchsäure im K r e i s l a u f ? Nach Versuchen von HUTTMANN (31) werden etwa 97 Prozent der in das Blut gelangenden Säure von den Plasmaproteinen, der Rest von den Karbonaten und Phosphaten gepuffert. Solche ständig im Stoffwechsel anfallenden Säuren werden besser als die gewebefremden abgefangen. Im Gegensatz zu Pyruvat bewegt sich das Laktat-Ion auch ohne Widerstand durch die Membranen

von Humanblutzellen (HUCKABEE (30)). JANSSEN und JOST (33) erhöhten im Tierversuch am Warmblüter den Milchsäure-Spiegel durch Infusion. Während des Versuchs nahm die Muskulatur große Mengen der Säure auf, die nach Schluß der Infusion wieder in den Kreislauf ausgeschwemmt wurden. Der arterielle Laktatspiegel fiel rasch zur Norm zurück. Die Ausscheidung lag meist weit unter 10 Prozent der injizierten Menge. Später zeigten LUNDGAARD (43) und OSTASHEVER (49), daß Milchsäure in isoliert durchströmten Katzen- und Ratten-Lebern schnell aus dem strömenden Blut entfernt wird. Die gleichen Folgerungen zogen BRAHDY und GYÖRGY, die Säuglingen gesäuerte Milch oral und rektal zuführten, ohne den Blutlaktatgehalt anschließend erhöht zu finden (5). Ähnliches gilt für den gesunden Erwachsenen (PERGER (51)).

Am narkotisierten Hund fanden SÖLING und SCHMIDT (55), daß auch die Niere im hohen Grade Milchsäure aus dem Blut aufnimmt und auf diese Weise über 50 Prozent ihres Sauerstoffbedarfs deckt. Die Ausscheidung von Laktat lag unter 1 % der aufgenommenen Menge. Vergleichbar ist ein Befund von CRAIG (13): Nach oraler Zufuhr wurde Milchsäure praktisch nicht ausgeschieden, erst nach intravenöser Erhöhung ihres Plasmaspiegels auf 1 mg pro ccm trat sie in den Harn über.

Auch in den Salzhaushalt des Körpers greift Milchsäure ein. FAZEKAS (22) behandelte je sechs Kaninchen mit verschiedenen azidotisch wirkenden Verbindungen, darunter Acidum lacticum.

Nach einwöchiger Behandlung sank das Serumcalcium, das anorganische Phosphat stieg an; in der zweiten und dritten Woche hob sich der Calciumspiegel wieder, das Phosphat fiel ab. Zu Beginn waren die Nebenschilddrüsen beeinträchtigt, nach spätestens 14 Tagen hatten sie ihre Leistung dem erhöhten Anspruch angeglichen und reagierten mit allen Anzeichen der Überfunktion. Am Ende des Versuches waren sie autotisch um das Anderthalb- bis Zweifache vergrößert. Eine entsprechende allerdings weniger ausgeprägte Wirkung beobachteten BRULL und BERNIMOLIN (11); Hunden intravenös zugeführte Milchsäure setzte Calcium aus seiner Proteinbindung frei und ließ es vermehrt in den Harn übertreten.

Auf der anderen Seite nennt GYÖRGY (27) eine Reihe von Faktoren, die ihrerseits den Laktatspiegel des Blutes beeinflussen: Bikarbonat, Phosphat, Calcium, Glukose, Adrenalin, auch Muskeltätigkeit, Schreien, Körpertemperatur, Luftfeuchtigkeit (vergleiche SHCHUKINA (54)) und sogar die Jahreszeit; nur eine große Zahl von Untersuchungen könne diese Störmomente einigermaßen ausgleichen.

GEGENSTAND UND METHODE DER UNTERSUCHUNG.

Wir untersuchten sechs gesunde Säuglinge, je zwei in drei einander folgenden Versuchsreihen (I - III) von der ersten Lebenswoche bis zu Ende ihres ersten Lebensvierteljahres. Außerdem führten wir Analysen bei einem kranken Säugling durch.

Die gesunden Kinder wurden mit Kuhmilchmischungen ernährt, die in den ersten sechs Wochen aus einem Teil Milch auf ein Teil Wasser (Halbmilch) und nach stufenweisem Übergang ab achter Lebenswoche aus zwei Teilen Milch auf ein Teil Wasser (Zweidrittelmilch) bestanden. Das Gemisch war zubereitet mit Trockenmilchpulver (Marke Alpenbote), Milchzucker (zu 4 %) Mondamin (zu 2,5 %) und zusätzlich für je drei Kinder mit 2 % Baumwollsaatöl, Marke Winola, beziehungsweise mit 2,5 % Butter der Nordmolkerei Deller, München; die erste Gruppe wird im folgenden mit "A", die zweite mit "B" bezeichnet. Bei dieser Ernährung nimmt der Körper 3 bis 3,5 g Eiweiß/Kilogramm/Tag auf (DROESE (16)).

Zwischen siebenter und zehnter Lebenswoche wurde der Nahrung eine 10 bis 12 prozentige razemische Milchsäure (hergestellt aus "Milchsäure reinst" etwa 90-prozentig, Merck) in der Menge von 6 ml pro 100 ml Vollmilch zugesetzt. Die Endkonzentration in der trinkfertigen Nahrung, bezogen auf die reine Säure, betrug etwa 0,3 bis 0,4 Prozent (g%) wie sie auch in käuflichen Präparaten von Säuremilchpulvern vorliegt (DROESE (19)). Die Säureperiode umfaßt 10 Tage; der gleiche Zeitraum vorher und danach galt als Vor- und Nachperiode. Zwei der Kinder erhielten außerdem je 10 und zwei je 2 Tage eine Citrettenmilch (1 Citrette der Fa. Benckiser = 0,38 g Acidum citricum auf 100 ml Vollmilch). Die Endkonzentration in der trinkfertigen Nahrung betrug etwa 0,2 Prozent.

Der ausgeschiedene Harn wurde als 24-Stundenmenge gesammelt und eingefroren in der Eistruhe aufbewahrt.

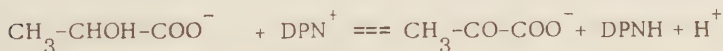
Die Bestimmung der Milchsäure im Urin.

Die Milchsäure tritt aufgrund ihres asymmetrischen C-Atoms unter zwei spiegelbildlich verschiedenen und optisch ungleich aktiven Formen, der rechtsdrehenden L-(L (+)) und der linksdrehenden D-Form (D(-)) auf (35 b). Razemate enthalten ein Gemisch beider Formen.

Unsere Ergebnisse beruhen auf zwei Methoden:

1. Die Bestimmung der Milchsäure nach BARKER und SUMMERSON (G e s a m t - Milchsäure) erfaßt beide Isomere. Die Milchsäure wird erhitzt mit konzentrierter Schwefelsäure und so quantitativ in Azetaldehyd überführt. Dieser bildet einen meßbaren Farbkomplex mit Parahydroxydiphenyl (1). Die Analysen wurden durchgeführt am Forschungslabor von Herrn Prof. Droese und erstreckten sich über die Vor- Säure- und Nachperioden von vier Kindern (Versuch II und III). Die Methode verlangte für jede Messung die Anlage einer eigenen Eichkurve und war mit einer Streuung von $\pm 4\%$ um den Mittelwert belastet.

2. Die r e c h t s d r e h e n d e Fleischmilchsäure wird enzymatisch bestimmt. Laktatdehydrogenase (LDH) katalysiert die Dehydrierung von Laktat zu Pyruvat; der freigewordene Wasserstoff wird übertragen auf Diphosphopyridinnukleotid (DPN). Die Gleichung lautet dann:



Das in stöchiometrischem Verhältnis gebildete DPNH absorbiert in charakteristischen Mengen Licht der Wellenlängen 340 m μ und 366 m μ . Die Standardkontrollen mit bekannten Laktatkonzentrationen erlaubten, beide Bestimmungen gleich zu werten. Wir benützten zu den photometrischen Analysen für Versuch I und II das Spektralphotometer PMQ II von Carl Zeiss, für die übrigen Messungen das Photometer Eppendorf (Netheler und Hinz, Hamburg).

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt jedoch weit auf der linken Seite. Um es gegen sein Gefälle nach rechts zu verschieben, also

"zur quantitativen Dehydrierung von L(+)-Laktat müssen die Reaktionspartner aus dem Gleichgewicht entfernt werden. Protonen werden durch ein alkalisches Medium gebunden, Pyruvat wird als Hydrazon abgefangen" (HOHORST bei BERGMAYER (2)). Vor allem die Suche nach einem hierfür geeigneten Puffer führte zu immer neuen Vorschlägen (HOHORST a. a. O.). O. WIELAND beschrieb ein Verfahren, nach dem sich die L-Milchsäure mit einer aus Hefe gewonnenen DPN-unabhängigen Dehydrogenase bei günstigem Gleichgewicht der Reaktion optisch bestimmen läßt (62).

Wir übernahmen im Grundsatz die DPN-abhängige Methode, wie sie in der von der Firma BOEHRINGER vertriebenen Test-Kombination für den Nachweis von L-Milchsäure in Blut oder Serum vorgeschlagen wird. Um das Substrat auch in dem andersartigen Milieu des Urins enzymatisch messen zu können - ein Verfahren, das unseres Wissens bisher nicht beschrieben ist - wandelten wir die Methode in folgenden Punkten ab;

a) In der Regel war aus dem Harn kein Eiweiß zu fällen; dieser für die Bestimmung im Serum nötige Arbeitsgang entfiel. (Die Behandlung eiweißhaltigen Urins wird weiter unten besprochen.)

b) Die stärkere Azidität des Harns glichen wir aus durch Titrieren mit 0,5 n Natronlauge auf das optimale Milieu der Reaktion, pH 9 - 9,5. Zur Messung des pH benutzten wir eine Glaselektrode mit direkt anzeigendem pH-Meter, Typ 12 S, der Firma Ludwig Pusl in München. Die zugegebene Natronlauge soll zugleich verhindern, daß der Milchsäuregehalt des aufgetauten Urins sich bei kürzerem Stehenlassen ändert (WILDEMANN und KREMERS (63)).

c) Die Eigenfarbe und Trübungen des Harns schlossen wir aus der Messung aus, indem wir die Probe durch ein Kohle- und ein Weißbandfilter (Selecta Ø 9 cm) schickten; zu große Filter für ein verhältnismäßig geringes Durchlaufvolumen adsorbieren bis zu 20 Prozent der gelösten Säure. Von dem titrierten und weitgehend entfärbten Harn gaben wir gleiche Teile in den Blind- und die beiden Meßansätze.

d) Die Originalmethode schreibt 0,1 ml Probevolumen vor. Da die Milchsäure im Harn nur in gerade noch meßbaren Spuren von wenigen

Gamma pro Millimeter vorkommt, setzten wir 1 ml Filtrat zur Messung ein. Der Einsatz dieser ungebräuchlich hohen Menge schien nach den Kontrollversuchen mit gleichen Volumina erlaubt. Da der Urin bereits auf pH 9 bis 9,5 titriert war, verschob er die Ionenkonzentration des Puffers nicht aus dem Reaktionsoptimum. -

Notwendige Reagenzien:

1. Natronlauge p. a. 1/2 normal (Titrisol Merck),
2. Hydraziniumhydroxyd etwa 24 %ig (Merck),
3. Glycin nach Sörensen (Merck),
4. Diphosphopyridinnukleotid = DPN (Boehringer),
5. Laktatdehydrogenase = LDH, in Kristallsuspension, 5 mg pro ml (Boehringer).

Für die Enteiweißung von Milch oder proteinhaltigem Urin zusätzlich:

6. Perchlorsäure ca. 70 %ig p. a. (Merck),
7. Kaliumkarbonat p. a. (Merck).

Für die Kontrollversuche:

8. L-Milchsäure, 1 normal (Riedel de Haën).

Herstellung der Lösungen:

1. Hydrazin-Glycin-Puffer, pH 9: 0,5 molar Glycin, 0,4 molar Hydrazin: Glycin 2,1 g, Hydraziniumhydroxyd 4,6 ml, Aqua bidest. ad 50,0.
2. Laktatdehydrogenase: Die Kristallsuspension Boehringer wird wegen des hohen Probevolumens von 1 ml unverdünnt eingesetzt.
3. DPN: 200 mg 0,027 molares DPN werden in 10 ml Aqua bidest. gelöst.

4. Perchlorsäure (ca. 6 %ig w/v): 5 ml 70 % HClO_4 , Aqua dest.
ad 100 ml.
5. Kaliumkarbonat (ca. 5 molar): K_2CO_3 34,55 g, Aqua dest.
ad 100 ml.
6. L-Milchsäure (9 Gamma pro ml Wasser): Aus einer Stammlösung
(1 normale L-MS, verdünnt auf 1 : 100) wird nach Bedarf auf
1 : 10 000 weiterverdünnt.

Die Reagenzien und Lösungen werden im Kühlschrank bei + 4° Celsius aufbewahrt. Die DPN - Lösung soll nicht länger als 14 Tage aufgehoben werden. LDH wird nach Bedarf der konzentrierten Stammlösung entnommen.

Bestimmungsansatz:

Etwa 15 ml des eingefrorenen 24-Stunden-Urins werden rasch aufgetaut und auf Zimmertemperatur erwärmt; davon werden 10 ml mit 1/2 normaler NaOH auf pH 9,4 bis 9,5 eingestellt. Den so vorbehandelten Urin geben wir durch ein Kohle- und ein Weißbandfilter. Vom Filtrat werden eine Blind- (1) und zwei Meßproben (2) und (3) angesetzt. In drei kleine Reagenzgläser pipettieren wir nacheinander

(1) 2 ml Puffer, 1 ml vorbehandelter Urin, 0,2 ml DPN;

(2) und (3): 2 ml Puffer, 1 ml vorbehandelten Urin, 0,015 ml konz. LDH, 0,2 ml DPN.

Die Röhrchen bleiben abgedeckt eine Stunde bei Zimmertemperatur (20 - 25° C) stehen. Die Extinktionen lesen wir in der Reihenfolge der Ansätze ab. In dem genannten Temperaturbereich verläuft die Reaktion praktisch gleich schnell; Zwei Proben aus der selben Standardlösung (9 Gamma Laktat/ml), gemessen bei der Wellenlänge von 340 mμ, ergaben bei

	<u>25,5⁰ C</u>	<u>20,6⁰ C</u>
Blindwert gegen Luft	0,190	0,192
Probe 1	0,203	0,198
Probe 2	0,201	0,198

Wenn die Tagesurine gefroren aufbewahrt werden, genügen zwei bis drei Reihenansätze pro Woche.

Die Bestimmung der Milchsäure in eiweißhaltigem Urin und Nahrung.

Eiweißhaltigen Urin behandelten wir wie folgt: 10 ml Harn werden mit der gleichen Menge 6-prozentiger Perchlorsäure versetzt und bei 3000 Umdrehungen/Minute 10 Minuten zentrifugiert. Vom Niederschlag dekantieren wir 15 ml und titrieren mit 5-molarem Kaliumkarbonat auf pH 9. Dieses Gemisch bleibt zur Ausfällung des Perchlorats eine halbe Stunde im Eiswasserbad. Wir dekantieren wieder durch ein Filter und verfahren mit dem Filtrat in der oben angegebenen Weise. -Um das Verhältnis der durch die Nahrung zugeführten zu der im Harn ausgeschiedenen Milchsäure zu ermitteln, bestimmten wir die Konzentrationen von Laktat in Milchpulver, Butter und Öl: Wir versetzten 2,5 g Milchpulver mit 20 ml 6-prozentiger Perchlorsäure und füllten mit bidestilliertem Wasser auf 100 ml auf. Im übrigen verfahren wir wie mit eiweißhaltigem Urin. Von der Butter wogen wir etwa 1/2 g ein, überführten die Einwage in ein 50-ml-Kölbchen und füllten auf. Die Lösung wurde unter fließendem heißen Wasser erwärmt und 10 Minuten kräftig geschüttelt. Die Einwage für Öl betrug 20 g auf 50 ml Aqua bidest.

Die Berechnung der Tageswerte.

Zur Berechnung der im 24-Stunden-Urin enthaltenen Milchsäure in millival / qm Körperoberfläche / Tag (= X) benötigten wir folgende Angaben: Die Volumina der eingesetzten Urinprobe, der zutitrierten Natronlauge, des gesamten Bestimmungsansatzes und des über 24 Stunden gesammelten Harns, die Maße der Körperoberflächen der untersuchten Kinder sowie die abgelesene Extinktionsdifferenz, den Absorptionskoeffizienten (cm^2/Mol)

e bei der Wellenlänge 340 m μ beträgt $6,22 \times 10^6$
 " " " 366 m μ " $3,30 \times 10^6$

Nach Ablauf der Reaktion setzten wir einer Probe noch einmal 0,015 ml LDH zu und zogen den durch die Eigenabsorption des Ferments ausgelösten Extinktionssprung, in der Regel einige Hundertstel der vorher abgelesenen DPNH-Extinktion, von dieser ab.

Wir berechneten die gesuchten Werte X nach einer von uns aufgestellten Formel wie folgt:

$$\frac{E \times \text{Gesamtansatzmenge} \times \text{Urintagesmenge}}{e \times \text{Probemenge} \times 1000 \times \text{Körperfläche}} \times \text{Verdünnung} = X$$

Die theoretisch geforderte Extinktion E der Standardkontrollen ließe sich folgendermaßen berechnen:

$$\frac{e \times \text{Konzentration (Gamma/ml)}}{\text{Gesamtmenge} \times \text{Molekulargewicht}} = E$$

Die Laktatzufuhr mit der Nahrung Z, ausgedrückt in mval / qm Körperoberfläche, ermittelten wir nach der Formel
 (Trinkmenge x (Milchpulver + Milchsäure) in % der Nahrung x L-Laktatgehalt der Nahrung in mval %) : (Körperoberfläche in qm)
 = Z.

Die Genauigkeit der Methode.

Wir kontrollierten unsere Messungen regelmäßig durch das Mitlaufen einer Lösung bekannter Konzentration.

Die Eichkurve verläuft zwischen 5 und 18 Gamma/ml annähernd linear (s. Anhang). Die L-Milchsäurekonzentrationen des Urins streuten gewöhnlich in diesem Bereich.

Bei höheren Konzentrationen verringerten wir die Volumina der Proben.

In einigen Proben der ersten beiden Versuchsreihen nahm die Extinktion nach Ablauf einer Stunde immer noch zu, in der Mehrzahl der Fälle stand sie. Wir rechneten in jedem Fall mit dem nach einer Stunde erreichten Wert.

Bei dem titrierten Urin zugesetzten bekannten Mengen Milchsäure fanden wir in fünf Doppelversuchen Verluste bis zu 6 Prozent.

Während eines Jahres - drei Versuchsreihen von je drei Monaten - führten wir 350 Analysen, davon 321 als Doppelbestimmungen durch. Die oberen und unteren Abweichungen von den als 100 % angenommenen Mittelwerten betrugen

in 82,5 % der Fälle nicht mehr als ± 3 bis 4 %

in 76,3 % " " " " " ± 2 bis 3 %.

Bestimmungen, die mehr als 4 % von ihrem Mittelwert abwichen, wurden verworfen. Die Einfachwerte übernahmen wir auf Grund der relativen Genauigkeit der Methode ganz, so daß 91 Prozent der Analysen in die weitere Berechnung eingingen.

Signifikanzberechnung.

Um die in den ERGEBNISSEN beschriebenen Unterschiede der Milchsäure-Ausscheidung auch statistisch zu sichern, verwendeten wir die von KOLLER (38) und in den Wissenschaftlichen Tabellen GEIGY (64) angegebenen Formeln.

1. Mittelwert $m = \frac{Sx}{n}$

Sx = Summe über die einzelnen Tageswerte

n = Anzahl der Tageswerte

2. Streuung $s = \sqrt{\frac{(x - m)^2}{n - 1}}$

oder $s^2 = \frac{1}{n - 1} (Sx^2 - mSx)$

3. Abweichung $t = \frac{m_a - m_b}{\sqrt{\frac{s_a^2}{n_b} + \frac{s_b^2}{n_a}}} \sqrt{\frac{n - 2}{n}}$

$n = n_a + n_b$

a und b kennzeichnet die zu vergleichenden Werte;

oder $t = \frac{m_a - m_b}{s_D}$

$s_D = \sqrt{\frac{s_{xa}^2}{n_a} + \frac{s_{xb}^2}{n_b}}$

gemeinsame Streuung für $(n_a + n_b) < 60$

$$s_{xa \quad xb}^2 = \frac{s_{xa}^2 - m_a s_{xa} + s_{xb}^2 - m_b s_{xb}}{(n_a + n_b) - 2}$$

Die alternativ angegebenen Formeln nach den Geigy-Tabellen lassen sich bei größerem Zahlenmaterial rascher durchrechnen. Anhand der Abweichung t für weniger als 60 Freiheitsgrade suchten wir in den genannten Tabellen die Grade der Zufallswahrscheinlichkeit p auf. Nach einem Vorschlag von RUTENFRANZ und HELLBRÜGGE (53) bezeichnen wir die Grade

p	kleiner als 0,001	Unterschied sehr signifikant
p	" " 0,01	" signifikant
p	" " 0,05	" wahrscheinlich signifikant
p	größer als 0,05	" nicht signifikant.

ERGEBNISSE

1. Tagesmengen der rechtsdrehenden Milchsäure im Harn künstlich ernährter Säuglinge während des ersten Trimenons.

Unsere Messungen begannen zwischen dem 4. und 7. Lebenstag und wurden zwischen dem 67. und 82. Lebenstag abgeschlossen. Die untersuchten Kinder schieden 0,07 bis 0,14 millival Milchsäure / qm Körperoberfläche / Tag mit dem Urin aus. Während der ersten 6 Lebenswochen streuten die Werte breit über den genannten Bereich. Die folgenden 7 bis 14 Tage vor den Säureperioden fanden wir mit zwei Ausnahmen nur noch 0,09 - 0,12 mval/qm/Tag. Nach den Säureperioden lagen die Werte, mit einer Ausnahme, zwischen 0,07 und 0,11 mval/qm/Tag. Keine dieser geringen Verschiebungen, die einen fallenden Pegel anzudeuten scheinen, konnten wir statistisch sichern (vergleiche Anhang, Abbildung 1 und 2).

2. Über die Wirkung bestimmter Zusätze zur Milch - Öl, Butter, Citretten - auf die Ausscheidung der rechtsdrehenden Milchsäure.

Drei Kinder erhielten, wie zu Beginn der METHODE beschrieben, während der drei Versuchsreihen eine zu 2 % mit Baumwollsaatöl versetzte Milch (Gruppe A); die Parallelgruppe (B) erhielt stattdessen einen Butterzusatz von 2,5 %.

Der L(+)-Laktatgehalt der Zusätze selbst unterschied sich beträchtlich; wir fanden im ersten Versuch für Öl, 0,008 mval % = 0,72 mg %, für Butter 1,023 mval % = 92,1 mg %.

Die Ausscheidungskurven der beiden Gruppen lassen dagegen in vergleichbaren Abschnitten keinen bezeichnenden Unterschied erkennen (vergleiche Anhang, Kurve 1 und 2).

Vier Säuglinge erhielten, wie angegeben, vorübergehend eine mit Zitronensäure - 1 Citrette auf 100 g Vollmilch-versetzte Nahrung, einer von ihnen vom 16. bis zum 25., ein weiterer vom 31. bis zum 40. Lebenstag, zwei je 2 Tage zu Ende des Versuchs (66. -

67. bzw. 77. - 78. Lebenstag). Die Kinder schieden während dieser Zeit weder mehr noch weniger Milchsäure aus als sonst.

3. Der Einfluß einer der Nahrung zu 0,3 - 0,4 % beigefügten
razemischen Milchsäure auf die Ausscheidung der rechtsdrehenden
und der Gesamt-Milchsäure.

Wir gliedern diesen Abschnitt entsprechend seiner umfangreicheren Frage-
stellung in drei Teile:

a) Um einen Vergleich durchführen zu können, ermittelten wir in zwei
Versuchsreihen (I und III) den Milchsäuregehalt der ungesäuerten und der
gesäuerten Nahrung. Aufschlußreich war auch eine Gegenüberstellung der
nach BARKER und SUMMERSON gemessenen Gesamt- mit den L(+)-Lak-
tat-Konzentrationen in den aus "Milchsäure reinst" hergestellten Verdün-
nungen, die der Nahrung in den Säureperioden zugesetzt wurden. Hierfür
durften wir außerdem einige für spätere Versuche (IV und V) durchgeführ-
te Analysen benutzen.

Versuch	I	III	IV	V	
<u>M. P. mg%</u>	33,7	40,8			<u>L(+)</u> -
mval %	0,375	0,453			Laktat
=====					
<u>R. S. g %</u>	8,04	11,2	9,18	7,18	<u>L(+)</u> -
mval %	89,2	123,0			Laktat

R. S. g %	(10) ^x	12,1	10,3	9,5	<u>Gesamt-Laktat</u>
	80 %	93 %	89 %	76 %	L(+)-Laktat in Prozent des Gesamt- Laktats

R. S. = verdünnte razemische Milchsäure.

M. P. = Milchpulver

- x) Die Säure für Versuch I bezogen wir fertig von der Apotheke als
10 %ige Lösung.

Aus den im Milchpulver und der verdünnten Milchsäure gefundenen L(+)-Laktat-Konzentrationen berechneten wir für je ein Kind aus Versuch I und III die mit der Nahrung zugeführte Menge Laktat / qm / Tag (siehe METHODE) sowie das Verhältnis der zugeführten zur ausgeschiedenen Menge. Wir wählten zwei Säuglinge der Gruppe A, da der Laktatgehalt des Öls zu vernachlässigen ist (s.o. unter 2.).

Versuch	<u>Vorperiode</u>			<u>Säureperiode</u>			
	Zuf.	Auss.	Z: A	Zuf.	Auss.	Z :	A
I	0,705	0,117	6:1	73,5	0,224	326 :	1
III	0,784	0,103	8:1	116,6	0,269	434 :	1

Z = Zuf. = Zufuhr von L(+)-Laktat in mval/qm/Tag
arithmetisches Mittel aus je 10 Tagen

A = Auss. = Ausscheidung von L(+)-Laktat (mval/qm/Tag).

Die Säureperioden fallen für beide Kinder zwischen den 45. und 58. Lebenstag. Die Laktatzufuhr vervielfachte sich gegenüber der Vorperiode in Versuch I um das 104 fache, in Versuch III um das 149 fache.

Wenn wir annehmen, daß die Hauptmenge auch resorbiert wurde und die uns nicht zugängliche körpereigene Milchsäurebildung außer Acht lassen, so eliminierten die Nieren in den Vorperioden einige Zehntel, in den Säureperioden dagegen nur noch einige Hundertstel der in der Nahrung enthaltenen Milchsäure. Wir haben uns bei diesen Angaben der Warnung KNOOP's zu erinnern, es sei gefährlich, bei physiologischen Substanzen ihre Auffindung im Harn als Beweis für die Entstehung aus irgendwelchen Substraten anzusehen, die dem Körper einverleibt sind (37).

b) Die Ausscheidung von L(+)-Laktat im Urin während der Milchsäureperioden übertraf den Pegel der Vor- und Nachperioden für die Gruppe A (2 % Öl) um das Zweieinhalb- bis Dreifache, für die Gruppe B (2,5 % Butter) um das Drei- bis Vierfache (vergleiche Anhang, Abb.1 und 2). Die Mittelwertsdifferenzen waren sehr signifikant (s.u.)

Die nach BARKER und SUMMERSON durchgeführten Analysen der Gesamtmilchsäure - Ausscheidung zweier Säuglinge der Gruppe A ergab, daß der Pegel während der Säureperioden um das Neunfache über dem der Vor- und Nachperioden lag (s.u. und Anhang Abb. 3)

Gruppe	Vorperiode		Säureperiode		Nachperiode		p
	n	m	n	m	n	m	
A (L)	30	0,108	25	0,278	23	0,097	0,001
B (L)	20	0,101	19	0,308	17	0,083	0,001
A (G)	20	0,138	20	1,29	15	0,142	0,001

n = Anzahl der Tageswerte

m = arithmetisches Mittel aus n Tageswerten ($\text{mval/m}^2/\text{Tag}$)

(L): Analysen der L(+)-Milchsäure

(G): Analysen der Gesamtmilchsäure

c) Eines der untersuchten Kinder reagierte so auffallend, daß wir seine Analysen von den anderen abtrennten (Riccardo L., Gruppe B, Versuch III).

Seine Laktatausscheidung lag zunächst nicht höher als bei den übrigen Säuglingen; den Butterzusatz vertrug es erst vom 24. Lebenstag an, sonst gedieh es normal.

Am ersten Tag der Milchsäureperiode wurde es unruhig; die folgenden Tage entleerte es vermehrt weiche, schaumige Stühle, seine Haut zeigte ein blasses und später bläuliches Kolorit. Die klinische Untersuchung ergab keinen Anhalt für einen Infekt oder eine sonstige Erkrankung. Schließlich verlor es so an Gewicht, daß die Säuremilch am sechsten Tag abgesetzt werden mußte. Schon am folgenden Tag bei säurefreier Ernährung begann das Kind sein frisches Aussehen zurückzugewinnen und es nahm nach 2 weiteren Tagen wieder zu.

Die L(+)-Laktat-Ausscheidung hatte sich gegenüber der Vorperiode verdreifacht, ähnlich wie bei den übrigen Säuglingen (vergleiche Anhang,

Abb. 4). Das Bikarbonat im Plasma sank um die Hälfte von 17,55 auf 8,9 mval/L.

Gleichzeitig stieg die Gesamtmilchsäure im Urin auf das Neunzehnfache an! Der Betrag von 2,16 mval/qm/Tag übertrifft den entsprechenden Wert der Gruppe A (1,29 mval/qm/Tag) um zwei Drittel; das gleiche gilt, mit einer Signifikanz $p = 0,01$ gegenüber einem Kind derselben Gruppe (Dietmar P., Gruppe B, Versuch II).

	Vorperiode		Säureperiode		Nachperiode		p
	n	m	n	m	n	m	
(L)	5	0,112	3	0,367	5	0,097	0,001
(G)	3	0,115	3	2,16	3	0,142	0,001
(G) Dietmar P.			10	1,325			

n : für Riccardo L. Anzahl der Zweitagesharnanalysen.

(L): Analysen der L(+)-Milchsäure.

(G): Analysen der Gesamtmilchsäure.

DISKUSSION

Der künstlich ernährte Säugling befindet sich gegenüber dem Brustkind in einer azidotischen Stoffwechsellage (GYÖRGY (26)). Er scheidet, wenn man ihn mit Halb- und Zweidrittermilch füttert, pro Tag 10 bis 15 Milliaequivalente als organische Säuren aus (HEYER (28)). Die L - Laktatausscheidung der von uns untersuchten Säuglinge - 0,07 bis 0,14 mval/mg/Tag, entsprechend 0,02 bis 0,04 mval/Tag oder 2 bis 4 mg/Tag - beträgt nur ein Bruchteil dieser Menge, nach den vorliegenden Werten etwa den 100. Teil. Bis zu welchem Grade es sich hier um endogen aus Kohlenhydraten und Eiweiß gebildete (KNOOP (37)) oder in Spuren mit der Nahrung einverleibte Säure handelt, läßt sich kaum ausmachen. Offenbar wird die im Stoffwechsel anfallende L-Milchsäure auch im Säuglingsorganismus größtenteils umgesetzt. Inwieweit sie über Schweiß und Stuhl zu Verlust geht, entzieht sich allerdings unserer Kenntnis. Den Schwellenwert für die Niere überschreitet sie normalerweise nur um ein Geringes, doch kann man nicht sagen, daß sie überhaupt erst unter pathologischen Verhältnissen im Harn erscheint (KNOOP (37), LEHNARTZ (39)).

Die von RÄIHÄ (52) in Säuglingsharnen der ersten Lebensstage ermittelten Milchsäurequoten sind zwei- bis fünfmal so hoch wie die unseren ab Ende der ersten Lebenswoche. Auch ZWEYMÜLLER (65) fand an Chromatogrammen des fetalen Harns einen großen, der Milchsäure entsprechenden Fleck, der vom vierten Lebenstag an nahezu oder völlig verschwand. Offenbar fallen beim Neugeborenen größere Mengen Laktat im Stoffwechsel und im Kreislauf an, wie ja auch die Aktivität der Dehydrogenase im Serum mehr als das Doppelte die des Säuglings übertrifft (KELLER-WISKOTT (36 b)). Die unterschiedliche Methodik läßt den Vergleich mit unseren Befunden allerdings nur bedingt zu.

Trotz der breiten anfänglichen Streuung bleibt die Laktatausscheidung während des ersten Trimenons im Durchschnitt konstant, der leichte Abfall läßt sich statistisch nicht sichern. Auch ein Zusatz von Butter, die verhältnismäßig viel Milchsäure enthält, führt in der Bilanz zu keinem Unterschied gegenüber der Beigabe von Öl.

Ein Kind wurde 18 Tage ohne Butter, ein anderes 15 Tage ohne Ölzulage ernährt. Wir können, wenn diese Beobachtungen ausreichen, die Angaben von HOTTINGER (29), BROCK und HOFFMANN (10) sowie DROESE und STOLLEY (15) bestätigen: Eine geringe Fettbelastung fällt für die Ausscheidung organischer Säuren auch im Hinblick auf Laktat nicht ins Gewicht.

Wir kommen nun auf die verschiedenen Harnbefunde nach Einverleibung von Milchsäure zu sprechen.

BRANNING (6) fand bei azidotischen Frühgeborenen nach einem Therapieversuch mit Natriumlaktat vermehrt Milchsäure im Harn. FORSCHNER-BÖKE und A. und G. HOTTINGER (24) sahen nach plötzlicher Zufuhr von Milchsäure einen vorübergehenden Anstieg der organischen Säuren im Harn, bei lang andauernder Fütterung hingegen normale Werte. Unsere eigenen Beobachtungen lassen den Schluß, daß der Organismus gewissermaßen lernt, die vermehrt zugeführte Säure vollständig umzusetzen (FORSCHNER - BÖKE a.a.O.), nicht zu.

In neuerer Zeit befaßten sich zunächst DROESE und STOLLEY (60, 14 - 19) sowie im Kreis derselben Forschergruppe HEYER (28) ausführlich mit der Säuremilchernährung des Säuglings. Diese Arbeiten erbrachten den Beweis, daß der Zusatz von Milchsäure zu konzentrierten (Vier Fünftel) Kuhmilchmischungen nach MARRIOTT (Säuregehalt der Nahrung 0,5 - 0,6 g%) die Titrationsazidität und die Wasserstoffionenkonzentration des Urins steigert. Organische und Gesamtfettsäuren werden deutlich vermehrt ausgeschieden, ebenso Ammoniak, Kalium und Calcium. In einem Drittel der Fälle deutete ein gesenkter Bikarbonatspiegel neben einer Erhöhung von Chlor und Reststickstoff im Blut auf eine metabolische Azidose, ein Befund, den schon bei Ernährung mit Einhalb- und Zweidrittel-Milch als erster SCHIFF (56) erhoben hat.

KARELITZ, GOLDMAN und Mitarbeiter untersuchten die Reaktion von Frühgeborenen auf Milchsäuremilch (34). 14 Kinder wurden mit einer konzentrierten Pulvermilchmischung (Pelargon Nestle 227 g auf 1300 ml Wasser) mit einem Gehalt von 0,4 % razemischer Milchsäure gefüttert. Sie nahmen im Vergleich mit isokalorisch aber ohne Säurezusatz ernährten Kontrollgruppen durchschnittlich ein Viertel weniger an Gewicht

pro Tag zu und gerieten sämtlich in eine metabolische Azidose: Das pH des Bluts sank von 7,39 auf 7,25, das Bikarbonat von 19,6 auf 14,8 mval/L. Milchsäuregesäuerte Muttermilch zeitigte die gleiche Wirkung. Die amerikanischen Autoren erharteten ihre Befunde in einer weiteren Untersuchung an 32 Frühgeborenen (25). Während der Säureperioden stieg bei einer der untersuchten Gruppen Aminoniak im Harn um das Anderthalb-, Natrium um das Zweieinhalb-, Laktat sogar um das Fünffache gegenüber den Vorperioden. Die letzteren nach BARKER und SUMMERSON ermittelten Werte wurden übrigens von LOWE wegen der ungenügenden Spezifität dieser Methode unter Hinweis auf die enzymatische LDH - Methode kritisiert (41 a).

Aufschlußreich ist auch ein Vergleich der B i b a r b o n a t spiegel (mval/L) im Plasma bei Früh- und Reifgeborenen;

I. Frühgeborene

Norm: 17 - 24 (Keller-Wiskott (36 c))

Beginn Ende der Säureperiode (GOLDMAN)

20,2	13,2
19,5	15,3
18,0	7,0
17,8	9,8

II. Reifgeborene

Norm: 20 - 25 (Keller-Wiskott (36 c))

Beginn Ende der Säureperiode (DROESE-STOLLEY)

17,6	8,9	(Riccardo L., Versuch III)
20,8	18,9	(Walter J. S., " III)

Das erste auch klinisch aufgefallene Kind reagierte also wie ein Frühgeborener mit einem steilen Abfall seines schon zu Beginn niedrigen Bikarbonats, während das zweite die sauren Valenzen weitgehend abfing, aber offensichtlich auch nicht ganz.

Vor kurzem haben BERTHOLD und SCHREIER (3) zwei Fälle von passagerer hyperchlorämischer Azidose während Säuremilchernährung mitgeteilt. Die beiden Säuglinge waren im ersten Lebensmonat mit verschiedenen Säuremilchpulver-Zubereitungen gefüttert worden, ohne zu gedeihen. Sie zeigten Appetitlosigkeit, Erbrechen, Polyurie, mäßige Exsikkose bei normalen Stühlen, Azidoseatmung, Hyperchlorämie und eine verminderte Alkalireserve von 7,57 bzw. 12,6 mval/L. Gleichzeitig war der Reststickstoff auf fast das Doppelte der oberen Grenze der Norm gestiegen (59 bzw. 64,5 mg %). Die Serumwerte für Kalium, Calcium, Phosphat und Natrium lagen innerhalb der Norm. Nachdem die Säuglinge auf Frauenmilch oder Humanamilch umgesetzt waren, verschwanden die pathologischen Befunde in wenigen Tagen.

Die Verfasser diskutieren für ihre Patienten eine Fehlernährung oder eine Renale Tubuläre Azidose (Typ LIGHTWOOD), die durch den Zwang für den Tubulus, zusätzlich H-Ionen zu eliminieren, provoziert sein könne; auf diese Belastung für die Niere des jungen Säuglings haben auch DROESE und STOLLEY wiederholt hingewiesen (zuletzt (19)). Letztere fanden während der Säureperioden auch einen erhöhten Fett- und Basenverlust (Na, K) mit dem Stuhl sowie häufig eine verschlechterte Stickstoffbilanz, Befunde, die das verminderte Gedeihen ohne weiteres erklären (14).

Wie kommt es nun zu der auffallenden Azidose, die mehrere Untersucher und auch ich in einem Fall beobachten konnten? GOLDMAN und Mitarbeiter hielten es für wahrscheinlich, daß großenteils die **A u s s c h e i d u n g** des D - I s o m e r s der verfütterten razemischen Milchsäure den Sturz des Plasmabikarbonats bedinge, während das körperverwandte L - I s o m e r zu Glykogen aufgebaut werden könne (25). Diese Vermutung lehnt sich an tierexperimentelle Befunde an: CORI und CORI verfütterten die beiden Isomeren getrennt an Ratten. Die optischen Antipoden wurden im selben Maße resorbiert. L(+)-Laktat wurde zu 40 bis 95 % in Leberglykogen umgesetzt und erschien nicht im Urin, D(-)-Laktat wurde dagegen viermal langsamer ausgeschieden und bis zu 30 % der aufgenommenen Menge ausgeschieden (12). DRURY und Mitarbeiter beobachteten an eviscerierten Ratten, daß ¹⁴C - markierte Milchsäure außerhalb der

Leber in der L(+)-Form rasch, in der D(-)-Form hingegen kaum umgesetzt wurde (20). CRAIG ermittelte beim Hund für die tubuläre Rückresorption der L(+)- gegenüber der D(-)-Komponente das Verhältnis 3:2 (13).

Diese Beobachtungen lassen auch beim Menschen eine geringere Toleranz von Kreislauf, Leber und Niere gegenüber der körperfremden D - Form vermuten. In unseren Versuchen wurde unter Säurebelastung zwei - bis dreimal soviel L(+)- und neun- bis zehnmal soviel Gesamtmilchsäure eliminiert wie in den Vor- und Nachperioden. Es liegt nahe, diese Differenz größtenteils der D - F o r m zur Last zu legen. Bei dem Säugling Riccardo L. stieg die Gesamtmilchsäure-Ausscheidung sogar um das 19-fache, während der L - Anteil sich verdreifachte; er wurde damit, wenn unsere obige Annahme stimmt, vom D - Anteil um knapp das 5-fache übertroffen. Die ausgeprägte metabolische Azidose des Kindes entsprach genau diesem Befund; die schwache Azidose des zweiten Kindes (Walter J.S.) war mit einem deutlich geringeren Säureverlust verknüpft. Die L - Form wurde von den beiden Probanden in fast gleicher Höhe ausgeschieden.

Die bei industriellen Gärungen hergestellte Milchsäure ist meist "mehr oder weniger rechtsdrehend" (ULLMANN (61)). In der Tat waren die Unterschiede zwischen den Gesamt- und den L(+)-Laktat-Konzentrationen in den von uns verfütterten Säureverdünnungen gering (s. Tabelle unter "Ergebnisse" 3 a). Der D - Anteil konnte danach nicht mehr als 10 bis 20 % des Gemisches ausmachen. Demnach kehrt sich das Verhältnis der beiden Isomeren, während sie den Stoffwechsel durchlaufen, geradezu um. Die körpereigene Form wird soweit als möglich angenommen, die körperfremde soweit als möglich eliminiert. Schon Günther MALYOTH - vor 30 Jahren - hob hervor, daß für eine angemessene Ernährung des Kindes selbst die Stereochemie der Bestandteile von Belang sein könne (44).

Die schwere Stoffwechselbelastung läßt sich bei dem Säugling Riccardo L. auch aus dem V e r h a l t e n a n d e r e r M e t a b o - l i t e n ablesen. Der starke Anfall von Säureäquivalenten zwang die Niere, in hohem Grade basische Kationen abzugeben. Die täglich ausgeschiedenen Mengen an Ammoniak und Calcium stiegen während der Säureperiode auf über das Doppelte ihres vorherigen Pegels, um hernach charakteristisch verzögert zur Norm zurückzukehren (s. Anhang, Abb.5).

Offenbar kann, selbst wenn eine verhältnismäßig eiweißarme Halb- oder Zweidrittel - Milch verfüttert wird, die Zugabe von Milchsäure das Regulationsvermögen des kindlichen Organismus überfordern. Die angeführten Stoffwechselbefunde bei den übrigen gesunden Säuglingen, sowie die klinischen Beobachtungen - Trinkunlust, häufigeres Spucken, Unruhe, Blässe - (SCHIFF, DROESE) lassen zwar eine geringere Belastung, hingegen wenig Vorzüge dieser Zubereitung erkennen; ihren Sinn behält sie unter ungünstigen hygienischen Bedingungen, wenn "die verwendete Milch stark keimhaltig und die Herstellung der Milchmischungen und ihre Kühlung unzulänglich sind" (DROESE-STOLLEY (19)).

ERGÄNZENDE UNTERSUCHUNG

Die Ausscheidung der L(+)-Milchsäure bei einem Kind unter dem Verdacht eines LOWE-SYNDROMs.

Im Alter von 5 Monaten wurde ein Kind stationär an der Münchner Universitätskinderklinik aufgenommen, das körperlich und geistig auffallend unterentwickelt war (Herbert W., geb. am 8.12. 1962, Krankenprotokoll Nr. 1144, 1962). Es konnte den Kopf nicht heben, die Sehnenreflexe waren nicht auslösbar, die Muskulatur schlaff. Es wies eine doppelseitige dichte weiße Linsen- und Hornhauttrübung auf, die Hoden fehlten im Skrotum.

Die Harnbefunde, insbesondere reichlich Eiweiß und organische Säuren, verstärkten den Verdacht auf das Vorliegen eines LOWE-SYNDROMs (40).

Unsere eigenen Ergebnisse beruhen auf 42 Analysen zwischen dem 8. und 15. Lebensmonat des Patienten (Juli 1962 bis Februar 1963). Der L(+)-Milchsäure-Anteil im Urin schwankte in der Regel zwischen 0,1 und 0,2 mval/qm/Tag; an einzelnen Tagen stieg er bis 0,27 mval/qm.

Ein aus acht aufeinanderfolgenden Tagen gemittelter Wert lag sehr signifikant um das Doppelte über dem von gesunden Säuglingen der Gruppe A gewonnenen Mittelwert; allerdings standen diese erst im zweiten Lebensmonat.

	n	m	p
Herbert W.	8	0,198	0,001
Gruppe A	30	0,108	

n = Anzahl der Untersuchungen, m = Mittelwert.

Wahrscheinlich signifikant unterschieden sich auch zwei Milchsäureperioden von den entsprechenden Vorperioden. Die Ausscheidung von

L-Laktat erhöhte sich um das Anderthalb- bis Zweifache, überschritt insgesamt aber nicht den bei gesunden Säuglingen gemessenen Pegel.

<u>Vorperiode:</u>	n	m	<u>Säureperiode:</u>	n	m	p
(1)	5	0,241	(1)	8	0,462	0,02
(2)	8	0,198	(2)	5	0,302	0,05

Ein Therapieversuch mit 1,4-prozentiger Natriumbikarbonat - Lösung begann am zweiten Tag nach der 2. Säureperiode; das Bikarbonat wirkte innerhalb der sechs folgenden Tage nicht auf die mittlere Laktatbilanz, die mit 0,171 mval/qm/Tag den Wert der Vorperiode nicht unterschritt.

D I S K U S S I O N .

In seiner ersten Veröffentlichung über das nach ihm benannte Krankheitsbild beschrieb LOWE als charakteristisch eine "organic aciduria", die nicht allein durch Aminosäuren bedingt sein könne (41). Während eine tubuläre Azidose und eine Aminoazidurie von vielen Autoren bestätigt wurden (vergleiche zuletzt BRETON und Mitarbeiter (9)), ließ sich Lowe's ursprüngliche These, daß bei dem Syndrom auch andere organische Säuren abnorm vermehrt im Urin enthalten sein müßten, bis heute wenig sichern (ROYER in LINNEWEH (40)). BRETON (8) fand in qualitativen Analysen der organischen Säuren des Harns entsprechender Patienten unter anderem auch Zitronen- und Milchsäure, diese im Gegensatz zu der Zitronensäure dem Anschein nach nicht verändert.

Die von uns enzymatisch-quantitativ ermittelten Laktat-Tagesmengen sind lediglich im Vergleich mit jungen Säuglingen erhöht; den gültigen Maßstab für eine vermehrte Ausscheidung dieser Säure könnten jedoch nur gleiche Analysen bei altersgleichen Kindern liefern.

Z U S A M M E N F A S S U N G :

Eine kurze Übersicht zeigt einige Wirkungen der Milchsäure im höheren Organismus.

Wir leiteten eine Methode zur Messung der L(+)-Milchsäure im Harn aus der entsprechenden Bestimmung im Serum ab. Die Bestimmungen der Gesamtmilchsäure nach Barker und Summerson wurde übernommen.

Wir untersuchten danach die mit der Nahrung zugeführte und im Harn ausgeschiedene Menge der rechtsdrehenden und zum Teil der gesamten Milchsäure bei sechs gesunden Säuglingen während des ersten Trimenons. Die Kinder erhielten Halb- und Zweidrittel - Milchkisungen, drei von ihnen zusätzlich 2 % Öl, die anderen drei 2,5 % Butter. Beide Gruppen schieden im Mittel 0,1 mval L(+) - Laktat/qm/Tag aus, oder 0,13 - 0,14 mval Gesamt-Laktat/qm/Tag. Ein Zusatz von Citretten (1 Tablette auf 100 ml Trinkmenge) änderte nichts an diesem Befund.

Wurde der Nahrung eine razemische Milchsäure bis zu einem Gehalt von 0,3 - 0,4 Prozent zugesetzt, so schieden die Kinder drei- bis viermal mehr L-(+)-Laktat und etwa zehnmal soviel Gesamtlaktat aus. Ein Kind geriet während der Säureperiode in eine klinisch manifeste metabolische Azidose mit einem Abfall des Bikarbonats auf 8,9 mval/L; gleichzeitig stieg der Anteil der Gesamtmilchsäure im Harn auf das Neunzehnfache.

Es folgt ein Vergleich der eigenen Befunde mit denen anderer Autoren bei Säuremilch-Ernährung. Die Differenz zwischen Gesamt- und L(+)-Laktat in der zugeführten und der ausgeschiedenen Menge der Säure sowie deren azidogenetische Wirkung entspringt wahrscheinlich größtenteils der körperfremden linksdrehenden D - Form. Die Zweckmäßigkeit einer mit Milchsäure gesäuerter Milch für die Ernährung des Säuglings wird in Frage gestellt.

Zuletzt wird ein klinischer Fall mitgeteilt und erörtert. Ein älterer Säugling, der unter der Verdachtsdiagnose eines LOWE-SYNDROMs an der Münchner Universitätskinderklinik beobachtet wurde, schied statistisch gesichert etwa doppelt soviel L(+)-Laktat wie ein gesundes Kind im ersten Trimenon aus (0,2 mval/qm/Tag).

ABBILDUNGEN

=====

mittel gem. Tag (10) - Milchsäure im Urin. Gruppe A

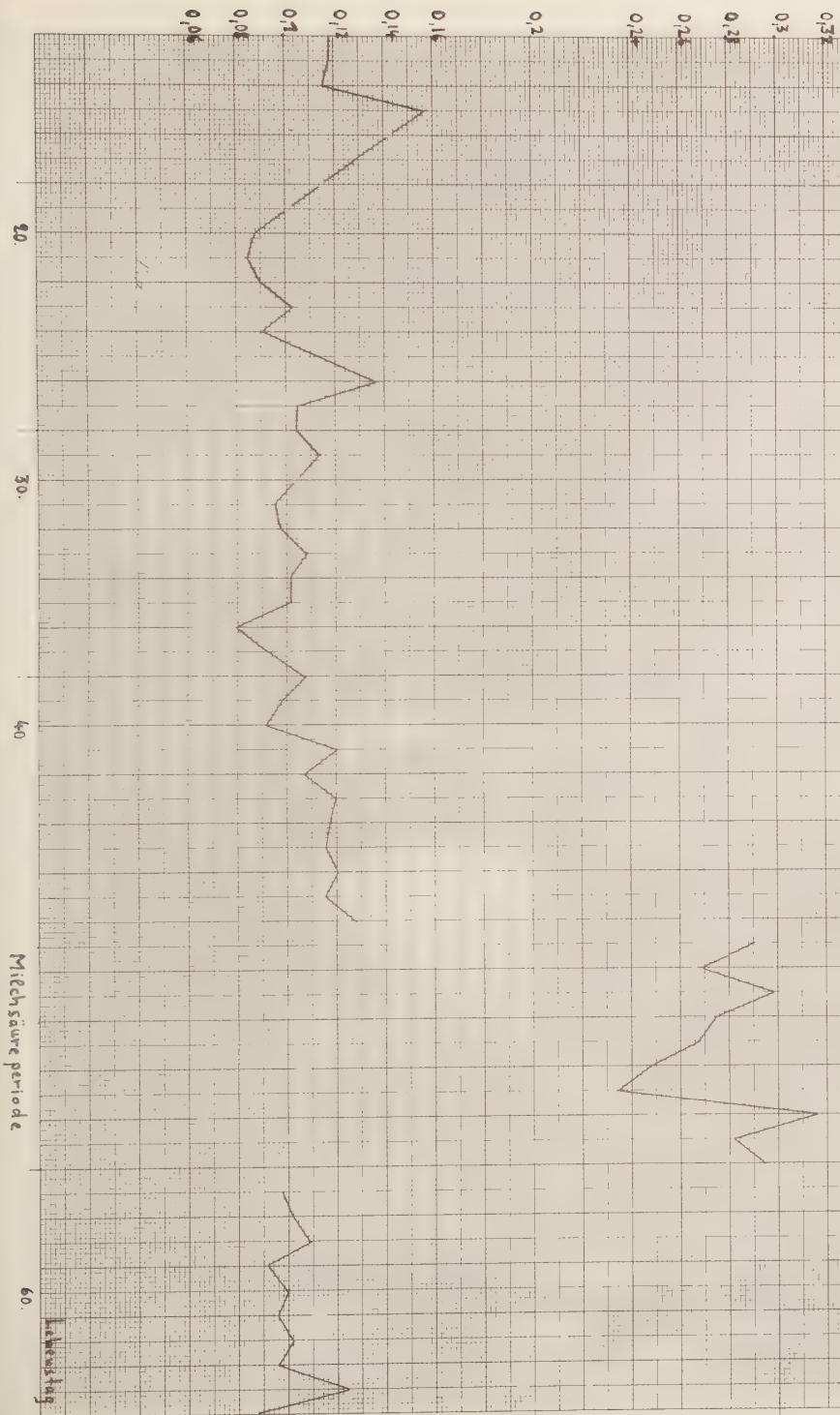
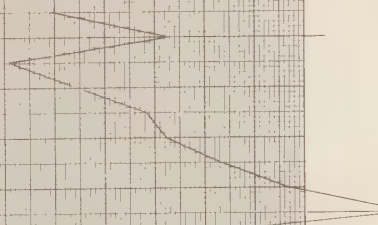
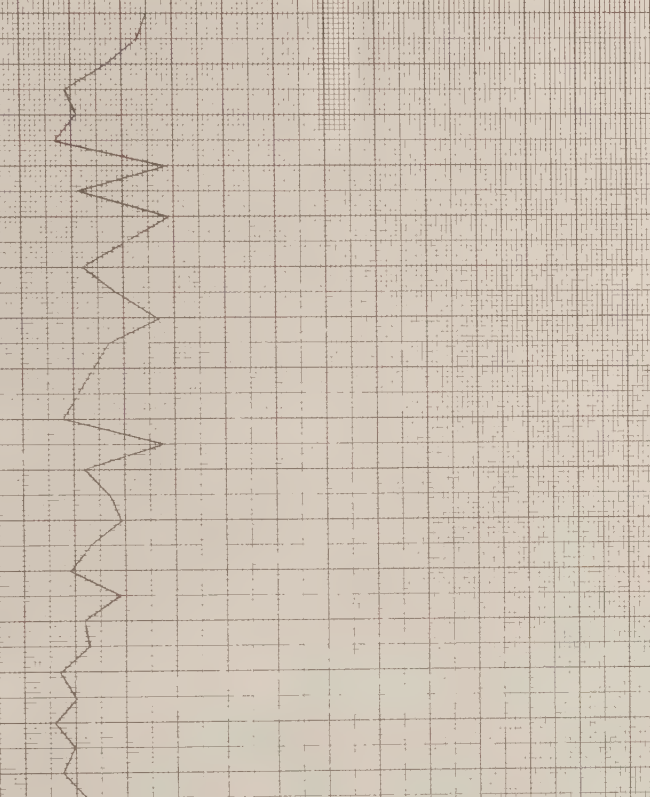


Abb. 1

Gruppe B

Abb. 2

max. | qm | Tag L(4) = Mischsaure im Urin



Mischsaureperiode

70.

Lebenszeit

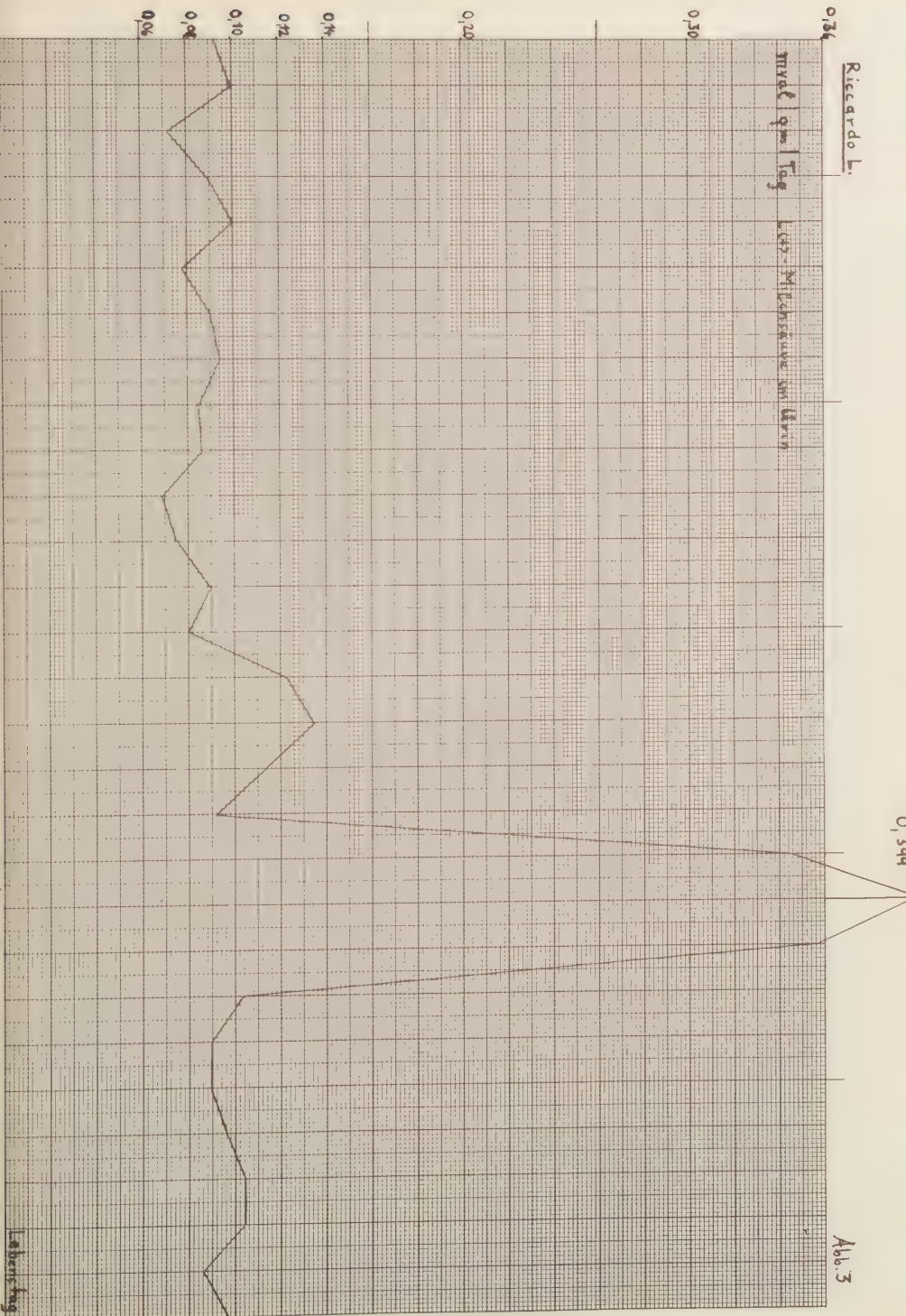
Ricardo L.

myel. qm Tag 1.47. 21.10.1944 im 11.7.77

0,344

Abt. 3

Lebenszeit



Gruppe A

Abb. 4

mal / am Tag

1,3

1,2

1,1

1,0

0,9

0,8

0,7

0,6

0,5

0,4

0,3

0,2

0,1

— = Milchsäure nach
Barter u. Sommeren
— = L(+)-Milchsäure
im Urin

Vorperiode

Milchsäureperiode

Nachperiode

mmol / mmol Tag

NH₃ 70
Ca 30
MS 2,5NH₃ 60
Ca 6,0
MS 2,0NH₃ 50
Ca 5,0
MS 1,5NH₃ 40
Ca 4,0
MS 1,0NH₃ 30
Ca 3,0
MS 0,5

— Ammoniak
 — Calcium
 — Milchsäure nach
 Barker u. Summerson
 — Lact-Milchsäure
 im Urin

Eichkurve

Konzentration der Istd-Mischlösung in g/ml

50 100 150 200

9
6,75
4,5

Wattenlänge $\lambda = 766 \text{ nm}$

Extinktionsänderung ΔE

Mein besonderer Dank
gilt Herrn Professor Dr. W. DROESE
und Fräulein Dr. H. STOLLEY
für die Überlassung des Themas,
ihren Rat und ihre großzügige Unter-
stützung.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) BARKER S.B., J. Biol.Chem. 138, 535, 1941
SUMMERSON W.H.,
- 2) BERGMAYER H.U., Methoden der enzymatischen Analyse,
Weinheim 1962, S. 266
- 3) BERTHOLD E., Arch. Kinderheilkd. 168, 61,
SCHREIER K., 1963
- 4) BEUMER H., Deutsche med. Wochenschr. 1930,
44
- 5) BRAHDY M.B., Am.J.Dis.Childr. 33, 451, 1927
- 6) BRANNING W.S., J.Clin.Investig. 21, 101, 1941
- 7) BRENNEMANN J., J. Am. Med. Assoc. 92, 364, 1929
- 8) BRETON A., GAUDIER B., Pediatrie 14, 908, 1959
PONTE C., WALBAUM R.,
- 9) BRETON A. (+), FRANCOIS P.,
GAUDIER B. u. Mitarbeiter, Pediatrie 18, 627, 1963
- 10) BROCK J., Ztschr. Kinderheilkd. 48, 596,
HOFFMANN A., 1930
- 11) BRULL L., Arch. Int. Pharmacodyn. 108, 330
BERNIMOLIN J., 1929
- 12) CORI C.F., CORI G.T., J. Biol. Chem. 81, 389, 1929
- 13) CRAIG F.N., Am. J. Physiol. 146, 146, 1946

- 14) DROESE W.,
STOLLEY Helga, Dtsch.med.Wochenschr. 86, 855,
1961
- 15) DROESE W.,
STOLLEY H., Fette-Seifen-Anstrichmittel, Die
Ernährungsindustrie 62, 281, 1960
- 16) DROESE W., Ztschr.Ernährungswissensch. Suppl.
I, 26, 1961
- 17) DROESE W., "Milch und Milchprodukte", Darm-
stadt 1962, S. 103
- 18) DROESE W.,
STOLLEY H., Arch. Kinderheilkd. 166, 9,
1962 und Dtsch. med. Journal
1962, 107
- 19) DROESE W.,
STOLLEY H., pädiatr. prax. 2, 329, 1963
- 20) DRURY D.R.,
WICK A.N., MORITA T.N. Am.J.Physiol. 180, 345, 1955
- 21) FANCONI G.,
WALLGREN A., Lehrbuch der Pädiatrie, 6.Aufl.,
Basel-Stuttgart 1961, S. 88
- 22) FAZEKAS I.G., Endokrinologie 32, 45, 1954
- 23) FEER E.,
KLEINSCHMIDT H., Lehrbuch der Kinderheilkunde,
20.Aufl., Stuttgart 1962, S. 36
- 24) FORSCHNER-BÖKE H.,
HOTTINGER A.u.G., Mschr. Kinderheilkd. 53, 153,
1932
- 25) GOLDMAN H.J.,
KARELITZ S.,
SEIFTER E., ACS H., Pediatrics 27, 921, 1961

- 26) GYÖRGY P., Jahrb. Kinderheilkd, 99, 109, 1922
- 27) GYÖRGY P., Jahrb. Kinderheilkd. 118, 178, 1928
- 28) HEYER H., Über die Ausscheidung organischer Säuren im Urin, Inaugural-Dissertation, München 1961
- 29) HOTTINGER A.u.G., Mschr. Kinderheilkd. , 52, 204, 1932
- 30) HUCKABEE W., J. appl. Physiol., 9, 163, 1956
- 31) HUTTMANN A., Ztschr. ges. Inn. Med. u. Grenzgeb. 12, 61, 1957
- 31) JAKOBS H.M., Lancet 77, 157, 1957
CHRISTIAN J.R.,
- 33) JANSSEN u. JOST, Ztschr. physiol. Chem. 148, 41, 1925
- 34) KARELITZ S., SCHELL N.B., J. Pediatrics 54, 756, 1959
GOLDMAN H.J.,
- 35) KARLSON P., Kurzes Lehrbuch der Biochemie, 2. Aufl., Stuttgart 1961;
a) S. 224 ff b) S. 12 ff
- 36) KELLER W., Lehrbuch der Kinderheilkunde, Stuttgart 1961; a) S. 243 u. 383
WISKOTT A., b) S. 1023 c) S. 1019
- 37) KNOOP F., Klin. Wochenschr. 1925, S. 433
- 38) KOLLER S., Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen, Dresden 1943
- 39) LEHNARTZ E., Physiolog. Chemie II, 2 b, Berlin 1957
FLASCHENTRÄGER B.,

- 40) LINNEWEH F., Erbliche Stoffwechselkrankheiten,
München 1962, S. 165
- 41) LOWE C.U., TERREY M., Am.J.Dis.Child. 83, 164, 1952;
MC LACHLAN E.A., 41a) Am.J.Dis.Child. 100, 706,
1963
- 42) LUKA L., Helv.Paed. Act. 17, 218, 1962
- 43) LUNDGAARD E., Biochim.Biophys.Act. 4, 322, 1950
- 44) MALYOTH G., Klin.Wochenschr. 12, 1930, 1933
- 45) MC KIM MARRIOTT W., J.Am.Med.Assoc. 73, 1173, 1919
DAVIDSON L.T.,
- 46) MC KIM MARRIOTT W., J.Am.Med.Assoc. 89, 862, 1927
DAVIDSON L.T.,
- 47) MC KIM MARRIOTT W., Infant Nutrition, St.Louis 1930
DAVIDSON L.T.,
- 48) MATTOS, TEXEIRA De, Jahrb.Kinderheilkd. 55, 1, 1902
- 49) OSTASHEVER A., Am.J.Physiol. 199, 395, 1960
GRAY I., GRAFF S.,
- 50) PASSARINO F., Pediatria Panamericana 1, 371,
1956
- 51) PERGER H., Klin.Wochenschr. 1927 II, 1324
- 52) RÄIHÄ, Acta Paediatrica 28, 390, 1941
- 52a) RÄIHÄ N.C.R., Pediatrics 32, 1025, 1963
- 53) RUTENFRANZ J., Ztschr.Kinderheilkd. 85, 325
HELLBRÜGGE Th., 1961

- 54) SHCHUKINA M. Ya., Ser. Biol. Nauk 2, No. 4, 19, 1960
(Chemical Abstracts 55, 17838c, 1961)
- 55) SÖLING H. D., Arch. exptl. Pathol. Pharmacol.
SCHMIDT L., 240, 140, 1960
- 56) SCHIFF E., MOSSE K., Beih. Jahrb. Kinderheilkd. H. 3, 1924
- 57) SCHIFF E., Jahrb. Kinderheilkd. 107, 99,
GOTTSTEIN W., 1924
- 58) SCHIFF E., Jahrb. Kinderheilkd. 102, 272, 1928
- 59) SCHUBART I., Die Medizinische 1954, S. 195
STÖTTER G.,
- 60) STOLLEY Heiga, Mschr. Kinderheilkd. 106, 104, 1958
DROESE W.,
- 61) ULLMANNs Enzyklopädie der Technischen Chemie,
12. Band, München 1960 S. 526
- 62) WIELAND O., Bioch. Ztschr. 329, 568, 1958
- 63) WILDEMAN L., Bioch. Ztschr. 322, 113, 1951
KREMERS E.,
- 64) Wissenschaftliche Tabellen Geigy 1955
- 65) ZWEYMÜLLER E., Mschr. Kinderheilkd. 107, 134, 1959
McCANCE R. A., und
Acta Pädiatrica 49, 591, 1960.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 2. März 1933 in Heidelberg als Sohn des Universitätsprofessors Heinrich Liebmann und seiner Ehefrau Helene, geb. Ehlers, geboren.

Von 1939 bis 1943 besuchte ich die Volksschule in München-Solln, anschließend das Theresiengymnasium, das Privatschule Ernst Adam und ab 1950 das Maximiliansgymnasium in München, an dem ich im Sommer 1952 das Abitur ablegte. Ich studierte von 1952 bis 1958 Philosophie und Evangelische Theologie an den Universitäten München, Basel und Heidelberg, wo ich im Mai 1958 das wissenschaftliche Examen der theologischen Fakultät bestand.

Seit 1958 studierte ich Medizin in München und legte dort im Februar 1964 die ärztliche Prüfung ab.

